

СТРУКТУРНІ ДЕТЕРМІНАНТИ РОЗВИТКУ ДИЛАТАЦІЙНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

Е.Ф.Барінов, О.М.Сулаєва, Н.М.Канана

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького

Резюме. З метою визначення структурних еквівалентів зміни геометрії серця в динаміці цукрового діабету (ЦД) зіставлені динаміка маси, товщина стінки (Т), об'єм (V) кожного шлуночка та відношення Т/V з морфометричними показниками структури міокарда у щурів з різною чутливістю АТ₁ рецепторів. Виявлені індивідуальні особливості ремоделювання серця залежно від чутливості АТ₁ рецепторів тромбоцитів. У щурів з тривалою гіпочутливістю АТ₁ рецепторів при ЦД зареєстрована тривала гіпертрофія серця, що супроводжувалася неоваскуляризацією міокарда. Гіперчутливість АТ₁ рецепторів призводить до ранньої та вираженої гіпертрофії шлуночків з подальшим порушенням мікроциркуляції та транспортних процесів через судинну стінку. Результатом цих процесів є розвиток запалення, ушкодження кардіоміоцитів та ремоделювання сполучної тканини, внаслідок чого розвивається дилатаційна кардіоміопатія.

Ключові слова: цукровий діабет, дилатаційна кардіоміопатія, експеримент.

В основі зміни геометрії серця за умов цукрового діабету (ЦД) лежить порушення регуляції й метаболізму міокарда [1]. Реалізація патохімічних і молекулярних змін більшою мірою відбувається в кардіоміоцитах (КМЦ), що визначає розвиток як компенсаторно-приспосувальних, так і патологічних змін за умов ЦД [2, 3]. У КМЦ діабетичного серця описані не тільки процеси гіпертрофії скорочувального апарату з гіперекспресією тропоніну, міозину й актину, але й дезорганізація міофібрил з міолізмом, ремоделювання щілинних з'єднань і зміна пластичності плазмолем. До того ж, стимуляція й гіперплазія гладенького ендоплазматичного ретикулуму супроводжується посиленням експресії фосфоламбану, зміною Са²⁺-гомеостазу, гіперфункцією й дисфункцією мітохондрій [4, 5]. Перелік фактів, які свідчать про різноспрямовані й складні процеси в міокарді за умов ЦД, можна було б продовжити, якби вони наб-

лижали до відповіді на питання – які критерії найбільш значимі в діагностиці та прогнозуванні темпів розвитку діабетичної кардіоміопатії? Власне, нерозв'язаність даного питання й формує розрив між новітніми досягненнями молекулярної біології в сфері ремоделювання діабетичного серця та клінічними реаліями.

Поширеним методом верифікації розвитку діабетичної кардіоміопатії є ультразвукове дослідження серця [1]. Ключовим критерієм діагностики в теперішній час вважається зміна геометрії серця, що виражається розширенням камер, хоча на ранніх стадіях захворювання описана гіпертрофія стінки шлуночків [3]. Досі не з'ясовано, які морфогенетичні процеси лежать в основі розвитку діабетичної кардіоміопатії. Існує думка [2], що важливим чинником розвитку дилатаційної кардіоміопатії може бути апоптоз КМЦ. Однак констатації факту апоптозу без аналізу механізмів компен-

сації дефіциту КМЦ недостатньо. Вважається, що розвиток компенсаторно-приспосувальних і патоморфологічних змін КМЦ визначається станом мікрооточення, тобто ендомізієм. Останній не тільки формує каркас органа, але й є підґрунтям для розвитку запальної реакції, оскільки містить судини мікроциркуляторного русла й нервові волокна [6] і закономірно залежить від стану регуляторних молекул, зокрема, ангіотензину II (АнгII). Проте цілісного уявлення та кількісної оцінки стану міжквантинних відносин у міокарді за умов ЦД залежно від чутливості рецепторів до АнгII досі немає.

Мета дослідження. Дослідити структурні еквіваленти реалізації просторово-хронологічної програми зміни геометрії серця в динаміці ЦД у тварин з різною чутливістю AT_1 рецепторів до АнгII.

Матеріал і методи. Робота виконана на 76 білих щурах-самцях вихідною масою 220 ± 12 г, яким моделювали ЦД I типу шляхом введення у хвостову вену алоксану (15 мг/кг) [1]. Розвиток інсулярної недостатності підтверджували через 14 діб методом оцінки глікемії (понад 12 ммоль/л). Через 14 діб, 1, 2 і 3 міс. після ін'єкції алоксану проводили оцінку чутливості AT_1 рецепторів у тесті з індукованою агрегацією тромбоцитів [7, 8]. Як індуктор використовували АнгII, який вводили у суспензію у вигляді концентрованого розчину ($5-15$ мкл) так, щоб його кінцева концентрація в пробі становила $0,25-2$ мкМ. Оцінювали дозозалежний напрямок зрушення і величину зміни агрегації тромбоцитів. На основі аналізу кривої доза-відповідь визначали EC_{50} – ефективну концентрацію агоніста, що викликає 50 % агрегацію тромбоцитів [4]. В аналогічний термін досліджували масу тіла тварин (tb), абсолютну (th) та відносну масу серця (th/tb), аналізували геометричні показники камер серця. Об'єм правого (ПШ) й лівого (ЛШ) шлуночків серця (VRV й VLV) оцінювали за методом Grover et al. [4], заснованим на визначенні об'єму фізіологіч-

ного розчину, що вводили у камери серця. Надалі вилучали передсердя, для чого виконували розріз паралельно атріовентрикулярній межі. При розмежуванні шлуночків $2/3$ міжшлуночкової перегородки відводили до ЛШ, $1/3$ – до ПШ [4]. Оцінювали масу кожного зі шлуночків (mv), їхнє відношення до маси серця (mv/mh), вимірювали товщину стінки кожного шлуночка (T) біля основи, в середній частині й на верхівці шлуночка. Розраховували відношення T/V . При гістологічному дослідженні за допомогою квадратно-вузлової тест-системи оцінювали питомий обсяг клітин та міжклітинної речовини ендомізія, судин, лейкоцитів (Г.Г.Автандилов, 1991). За допомогою окуляр-мікрометра визначали діаметр судин і товщину КМЦ, оцінювали питому щільність ендотеліоцитів. Аналіз волокон ендомізія проводили після фарбування за методом Маллорі, враховуючи щільність волокон та їх організацію. Результати обробляли статистично з використанням критеріїв параметричної й непараметричної статистики, кореляційного аналізу. Вірогідність розходжень реєстрували при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. В інтактних тварин EC_{50} АнгII становила $0,85 \pm 0,07$ мкМ. Через 14 діб після ін'єкції алоксану рівень глікемії досягав $12,5 \pm 2,3$ ммоль/л. Моделювання ЦД після початку експерименту через 14 діб супроводжувалося вірогідним зниженням чутливості AT_1 рецепторів, що позначалося підвищенням EC_{50} АнгII. Аналіз розподілу цього показника дозволив поділити експериментальних тварин на дві групи. До 1-ї групи ($n=42$) віднесли щурів зі значним початковим зниженням чутливості AT_1 рецепторів (на $67,0$ % відносно контролю). У тварин 2-ї групи ($n=34$) зростання EC_{50} становило через 14 діб $21,1$ %, що на $27,4$ % відрізнялося від показника у тварин 1-ї групи. Початкові розбіжності чутливості

AT₁ рецепторів позначалися динамікою EC₅₀ на подальших етапах ЦД. Так, у 1-й групі гіпосенситивність AT₁ рецепторів підтримувалася до 2-го міс. і лише наприкінці 3-го міс. мало місце зниження EC₅₀ АнгII, яка на 15,2 % відрізнялася від контролю. У 2-й групі з кінця 1-го міс. відзначено підйом сенситивності AT₁ рецепторів, яка прогресивно зростала до кінця 3-го міс.

Оцінка макро- і мікроструктури серця підтвердила роль різної сенситивності AT₁ рецепторів в детермінації характеру та динаміки ремоделювання органа. Протягом 1-го міс. в обох групах спостерігалось зростання маси серця, але терміни та амплітуда гіпертрофії у щурів з різною сенситивністю AT₁ рецепторів були різними. В 1-й групі маса серця (mh) зросла на 8,9 % через 14 діб і ще на 9,5 % у наступні 2 тиж. У результаті відмінності mh від контролю через 1 міс. ЦД становили 19,4 %. Зростання показника протягом 2-го й 3-го міс. виявилось менш вираженим (табл. 1) – відповідно 5,0 % і 2,3 % у порівнянні з попереднім терміном дослідження (p>0,05). Внаслідок цього через 3 міс. відмінності mh від контролю досягли 28,3 %. Ці зміни пов'язані переважно зі збільшенням маси і товщини ЛШ. Товщина його стінки

(TLV) у щурів 1-ї групи протягом 1-го міс. виросла на 12,5 %. До кінця 2-го міс. відмінності від контролю досягали 15,0 %, а через 3 міс. – 17,5 %. Характерно, що об'єм ЛШ змінювався мало – на 9,7 %. Динаміка відношення T_{LV}/V_{LV} характеризувалася зростанням даного показника через 1 міс. на 10,7 % відносно контролю, протягом 2-го міс. приріст досягав 7,1 % щодо попереднього терміну дослідження та 11,0 % щодо контролю (p>0,05). Протягом 3-го міс. відзначалося зниження T_r/V, у результаті якого нівелювалася вірогідна відмінність від контролю (5,7 %; p>0,05).

Гістологічне дослідження міокарда дозволило визначити структурні детермінанти зміни геометрії серця в щурів 1-ї групи. Так, зростання маси серця та товщини стінки ЛШ корелювали з потовщенням волокон міокарда (r=0,869). Найвищий показник кореляційного зв'язку зареєстрований між діаметром КМЦ та відношенням T/V (r = 0,901), що свідчить про істотне діагностичне значення даного показника. Крім цього, виявилося, що розвиток гіпертрофії серця тісно пов'язаний з морфогенезом мікроциркуляторного русла – ПО судин та щільністю ендотеліоцитів: через 1 міс. алоксанового діабету

Таблиця 1

Динаміка показників геометрії та мікроскопічної структури серця щурів 1-ї групи при алоксановому діабеті

Показники	Контроль	14 діб ЦД	1 міс. ЦД	2 міс. ЦД	3 міс. ЦД
Маса тіла (г)	220±12,6	231±11,2	246±10,1	240±11,2	231±11,5
Маса серця (г)	0,6±0,02	0,7±0,03	0,8±0,03*	0,8±0,04*	0,8±0,06**
Маса ЛШ	0,5±0,01	0,5±0,011	0,5±0,012*	0,6±0,013***	0,6±0,012**
Об'єм ЛШ (Vol _{LV})	1,2±0,18	1,2±0,06	1,2±0,11	1,3±0,10*	1,3±0,12*
Товщина стінки ЛШ (TLV)	0,8±0,016	0,8±0,014	0,9±0,017**	0,9±0,02*	0,9±0,03*
T/V	0,6±0,02	0,6±0,023	0,7±0,03**	0,7±0,04*	0,6±0,03
ПО судин	5,4±0,36	6,2±0,42*	7,6±0,39**	6,2±0,71*	4,4±0,21*
ПО сполучної тканини	2,7±0,12	2,5±0,16	2,8±0,18	3,6±0,2**	5,0±0,23***
ПО лейкоцитів	3,2±0,24	3,5±0,39	4,0±0,52**	5,3±0,68**	6,2±0,43***
ПО кардіоміоцитів	88,7±5,34	87,8±2,13	85,6±3,54	84,9±5,12	84,4±4,89
Діаметр кардіоміоцитів	10,6±0,89	11,0±0,62	11,6±0,71**	12,5±0,58***	12,4±0,65**

Примітка: вірогідність розбіжностей * – p<0,05, ** – p<0,01 – порівняно з контролем; " – p<0,05, "" – p<0,01 – порівняно з попереднім терміном дослідження.

$r_{T/V-Посуд} = 0,617$, а $r_{T/V-ПЩ_{енд}} = 0,824$. Надалі відбувалося зниження $r_{T/V-Посуд}$ до 0,428 ($P = 0,005$) через 2 міс. і до 0,359 ($P = 0,02$) – через 3 міс. алоксанового діабету, що вірогідно було пов'язане з локальними мікроциркуляторними розладами в міокарді. На відміну від цього щільність ендотеліоцитів була тісніше пов'язана з гіпертрофією ЛШ. Показник $r_{T/V-ПЩ_{енд}}$ через 2 і 3 міс. демонстрував значну залежність гіпертрофічних змін міокарда від процесу неоангіогенезу та обмінної площі судинного русла. Отже, розвиток алоксанового діабету у щурів 1-ї групи супроводжувався гіпертрофією ЛШ протягом 1-2 міс. експерименту за рахунок потовщення волокон серцевої м'язової тканини, яке було асоційоване з ремоделюванням судинного русла міокарда.

Вивчення геометрії серця у щурів 2-ї групи виявило наявність виражених відмінностей (табл. 2), які проявлялися на органному, тканинному і клітинному рівнях. Протягом 1 міс. маса серця зросла на 37,3 % і перевищила аналогічний показник у 1-й групі на 15 %. Збільшення абсолютної маси серця пов'язане зі зростанням маси шлуночків, переважно ЛШ. До кінця 1 міс. маса ЛШ

збільшилася на 44 % щодо контролю й на 22,0 % перевищила аналогічний показник у 1-й групі. Це супроводжувалося потовщенням стінки ЛШ: T_{LV} за 1-й міс. виросла на 17,5 % щодо контролю, незначно перевищивши показник у 1-й групі (на 4,4 %; $p > 0,05$). Закономірно, що цей показник виразно корелював з діаметром КМЦ та $ПЩ_{енд}$ ($r_1 = 0,881$ і $r_2 = 0,702$). Через 1 міс. після моделювання алоксанового діабету виявлено виражену гіпертрофію волокон міокарда, діаметр яких на 19,8 % вищий за контроль.

Протягом 2-го міс. на фоні підвищення чутливості AT_1 рецепторів у серці щурів 2-ї групи виявлені незначні зміни маси серця – на 4,3 % ($p > 0,05$). Цікаво, що за цих умов маса ЛШ зменшувалася на 5,6 % щодо попереднього терміну дослідження ($p = 0,06$), а маса ПШ зростала на 10,3 %. Але порівняно з інтактними щурами маса ЛШ і ПШ була на 36,0 % й 33,3 % вищою, відображаючи розвиток гіпертрофії обох шлуночків серця. Це супроводжувалося збільшенням об'єму ЛШ на 18,5 % порівняно з попереднім терміном дослідження. У результаті цього дані показники перевищили контроль на 30,1 %, а показник у 1-й групі –

Таблиця 2

Динаміка показників геометрії та мікроскопічної структури серця щурів з гіперчутливістю AT_1 рецепторів при алоксановому діабеті

Показники	Контроль	14 діб ЦД	1 міс. ЦД	2 міс. ЦД	3 міс. ЦД
Маса тіла (г)	220±12,6	234±11,5*	258±14,7*** ^o	200±11,1 ^{oo}	180±12,1*** ^{oo}
Маса серця (г)	0,67±0,023	0,78±0,021* ^o	0,92±0,032*** ^{oo}	0,88±0,042** ^o	0,6±0,017*** ^{oo}
Маса ЛШ (г)	0,5±0,017	0,6±0,018* ^o	0,72±0,016** ^{oo}	0,68±0,016**	0,45±0,012* ^{oo}
Об'єм ЛШ (V_{LV})	1,23±0,18	1,24±0,017	1,33±0,21*** ^o	1,6±0,25*** ^{oo}	1,7±0,27** ^o
Товщина стінки ЛШ (T_{LV})	0,8±0,06	0,86±0,046*	0,94±0,08***	0,87±0,05** ^o	0,68±0,07***
T/V	0,65±0,023	0,694±0,03	0,707±0,045** ^o	0,544±0,02*** ^{oo}	0,4±0,03*** ^{oo}
ПО судин (%)	5,4±0,36	7,2±0,45** ^o	8,6±0,62*** ^{oo}	7,2±0,57** ^o	4,1±0,22***
ПО сполучної тканини (%)	2,7±0,12	2,9±0,16 ^o	3,5±0,21**	4,3±0,19** ^o	5,7±0,3*** ^{oo}
ПО лейкоцитів (%)	3,2±0,24	4,2±0,32* ^o	5,6±0,36*** ^{oo}	7,2±0,42*** ^{oo}	8,9±0,57*** ^{oo}
ПО кардіоміоцитів (%)	88,7±5,34	85,7±4,23	82,5±3,23	81,3±3,41*	81,2±4,12*
Діаметр кардіоміоцитів (мкм)	10,6±0,89	11,9±0,45* ^o	12,7±0,63*** ^{oo}	11,5±0,67** ^o	8,2±0,32*** ^{oo}

Примітка: вірогідність розбіжностей * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – порівняно з контролем; ^o – $p < 0,05$, ^{oo} – $p < 0,01$ – порівняно з попереднім терміном дослідження; ^o – $p < 0,05$, ^{oo} – $p < 0,01$, ^{ooo} – $p < 0,001$ – порівняно з 1-ю групою.

на 15,4 %. Дилатація шлуночків супроводжувалася зменшенням товщини стінки ЛШ на 7,5 % у порівнянні з попереднім терміном дослідження. За цих умов у КМЦ, окрім гіпертрофії, спостерігалися явища набряку та дистрофічні зміни. Більшою мірою це пов'язано з розвитком мікроциркуляторних розладів та периваскулярного набряку, а також з еластолізом. Зареєстровано розвиток запальної інфільтрації міокарда та активація проліферації фібробластів. Проведення кореляційного аналізу дозволило встановити роль запальної реакції ($r_{T-ПОш} = 0,579$, $P < 0,001$; $r_{V-ПОш} = 0,439$, $P = 0,01$) та руйнування еластичних волокон ($r_{T-ПШцелас} = -0,475$, $P = 0,005$; $r_{V-ПШцелас} = 0,501$, $P < 0,002$) у зменшенні товщини стінки і зростанні об'єму ЛШ. За цих умов виявлено також зворотний зв'язок між ПО лейкоцитів та діаметром КМЦ ($r_1 = -0,415$, $P = 0,02$) та прямий зв'язок з ПО дистрофічно змінених КМЦ ($r_2 = 0,632$, $P < 0,001$), що відображає залежність ушкодження КМЦ від запальних цитокінів та, навпаки, розвиток лейкоцитарної інфільтрації залежно від порушень метаболізму та цілісності КМЦ.

Через 3 міс. виявлено зниження як абсолютної, так і відносної маси серця – на 31,8 % й 24,2 % відповідно. У результаті цього маса органа стала на 10,4 % нижчою за контроль і на 30,2 % за показник у 1-й групі. Відносна маса серця мала інші характеристики. Відношення Мh/Мb у щурів 2-ї групи виявилось на 9,5 % вищим за контроль, але на 10,5 % нижчим, ніж у тварин 1-ї групи. Ремоделювання серця пов'язане зі зниженням маси ЛШ і ПШ – відповідно на 33,8 % і 18,8 % порівняно з попереднім терміном. Причому основну роль у зміні структури серця відігравав ЛШ, маса якого виявилася нижчою за контроль й показник у 1-й групі відповідно на 10,0 % і 32,8 %. Прогресування дилатації супроводжувалося наростанням об'єму ЛШ на 38,2 % і зниженням товщини його стінки на 15,0 % відносно контролю. У трактуванні цих змін найбільш по-

казова динаміка коефіцієнта T/V. У ЛШ відношення T/V зростало протягом 1-го міс., перевищуючи контроль на 8-10 %. Але надалі цей показник різко знижувався, в результаті чого дефіцит відносно контролю становив 16,4 % через 2 міс. і 38,5 % через 3 міс., відображаючи розвиток у ці терміни дилатації ЛШ. У визначенні структурних механізмів розвитку даного феномена важливу роль відіграли результати гістологічного дослідження міокарда. Через 3 міс. алоксанового діабету в міокарді ЛШ визначено редукацію судинного русла з локальними явищами стазу, інфільтрацію ендомізія лейкоцитами та проявами фіброзування. У сполучній тканині визначено активацію фібробластів та нагромадження міжклітинної речовини. У складі матриксу виявлялися лише поодинокі фрагментовані еластичні волокна, переважали колагенові волокна, що формували товсті пучки, зменшувався ПО основної аморфної речовини. Ці зміни супроводжувалися розширенням дифузійної відстані між стінкою судин та кардіоміоцитами. Явища фіброзу були асоційовані з ознаками пластичної недостатності КМЦ, що виражалися зменшенням та ущільненням розмірів ядер КМЦ та кількості в них ядерця. Діаметр волокон зменшувався на 28,7 % порівняно з попереднім терміном дослідження і виявився на 22,6 % нижчим, ніж в інтактних щурів. У ділянках інфільтрації лейкоцитами зареєстровані дистрофічні та некробіотичні зміни КМЦ з дезорганізацією міофібрил, явищами міолізу.

Кореляційний аналіз продемонстрував, що провідним чинником зменшення діаметра волокон КМЦ і товщини стінки ЛШ є редукація мікроциркуляторного русла ($r_{\text{КМЦ-Посуд}} = 0,614$, $r_{T-Посуд} = -0,501$; $P < 0,001$). Закономірним є також зв'язок між вираженістю дистрофічних змін КМЦ і товщиною стінки ЛШ ($r = 0,475$, $P = 0,005$), пластичною недостатністю КМЦ і дилатацією ЛШ ($r = -0,686$, $P < 0,001$). Крім того, дане дослідження дозволило визначити роль лейкоци-

тарної інфільтрації ($r=-0,517$, $P=0,002$) та реорганізації сполучної тканини з дилатацією ЛШ ($r=0,625$, $P<0,001$). Отже, в 2-й групі рання і виражена гіпертрофія змінювалася дилатацією ЛШ, структурними детермінантами якої були запальна інфільтрація, порушення метаболізму КМЦ, зменшення їх питомого об'єму за рахунок фіброзування.

Висновок. У щурів з різною чутливістю AT_1 рецепторів визначено індивідуальні особливості ремоделювання серця за умов цукрового діабету, в основі чого лежать різні морфогенетичні процеси. Про-

відною детермінантою розвитку гіпертрофії і/або дилатації є стан мікроциркуляторного русла ендомізія. Неоваскуляризація та зростанням ПО судин супроводжує розвиток і стабілізацію гіпертрофії в щурів 1-ї групи. Порушення мікроциркуляції та проникності судинної стінки асоційовані з розвитком запалення, ішемічного та цитокінового ушкодження кардіоміоцитів, ремоделюванням сполучної тканини (еластолізом та накопиченням колагенових фібрил), наслідком чого є декомпенсація гіпертрофії з розвитком дилатаційної кардіоміопатії.

Література

1. Marwick T.H. Diabetic heart disease / T.H.Marwick // *Heart*. – 2006. – Vol. 92. – P. 296-300.
2. Pieske B. Impact of diabetes and hypertension on the heart / B.Pieske, R.Wachter // *C. Opin. Cardiol.* – 2008. – Vol. 23, № 4. – P. 340-349.
3. Swynghedauw B. Phenotypic plasticity of adult myocardium: molecular mechanisms / B.Swynghedauw // *J. Exp. Biol.* – 2006. – Vol. 209. – Pt. 12. – P. 2320-2327.
4. Cross-talk related to insulin and angiotensin II binding on myocardial remodelling in diabetic rat hearts / W.M.Maharsy, L.N.Kadi, N.G.Issa, K.M.Bitars // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2007. – Vol. 8. – P. 59-65.
5. Zhou B.Q. The analysis of ultrastructure and gene expression of sarco/endoplasmic reticulum calcium handling proteins in alloxan-induced diabetic rat myocardium / B.Q.Zhou, S.J.Hu, G.B.Wang // *Acta Cardiol.* – 2006. – Vol. 61. – P. 21-27.
6. Spinetti G. Diabetes and vessel wall remodeling: from mechanistic insights to regenerative therapies / G.Spinetti, N.Kraenkel // *Cardiovasc. Res.* – 2008. – Vol. 78. – P. 65-73.
7. Динамика чутливості AT_1 рецепторів у крыс після односторонньої обструкції мочеточника / Э.Ф.Баринев, О.Н.Сулаева, В.В.Волошин, Б.П.Тереуков // *Пробл., достиж. и перспективы развития мед.-биол. наук и прак. здравоохранения.* – 2006. – Т. 142, Ч. 3. – С. 15-19.
8. Reuter H. The increased angiotensin II (type 1) receptor density in myocardium of type 2 diabetic patients is prevented by blockade of the renin-angiotensin system / H.Reuter, C.Adam // *Diabetologia.* – 2006. – Vol. 49. – P. 3067-3074.

СТРУКТУРНЫЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ РАЗВИТИЯ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Резюме. С целью определения структурных эквивалентов изменения геометрии сердца в динамике сахарного диабета (СД) сопоставлены динамика массы, толщина стенки (Т), объем (V) каждого желудочка и отношение Т/V с морфометрическими показателями структуры миокарда у крыс с разной чувствительностью AT_1 рецепторов. Выявлены индивидуальные особенности ремоделирования сердца в зависимости от чувствительности AT_1 рецепторов тромбоцитов. У крыс

с длительной гиперчувствительностью AT_1 рецепторов при СД зарегистрирована длительная гипертрофия сердца, сопровождающаяся неоваскуляризацией миокарда. Гиперчувствительность AT_1 рецепторов приводит к ранней и выраженной гипертрофии желудочков с последующим нарушением микроциркуляции и транспортных процессов через сосудистую стенку. Результатом этих процессов является развитие воспаления, повреждение кардиомиоцитов и ремоделирование соединительной ткани, вследствие чего развивается дилатационная кардиомиопатия.

Ключевые слова: сахарный диабет, дилатационная кардиомиопатия, эксперимент.

STRUCTURES AND DETERMINANTS OF THE DEVELOPMENT OF DILATED CARDIOMYOPATHY IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

Abstract. For the purpose of evaluating the structural equivalents of a change of the heart geometry in the dynamics of diabetes mellitus (DM) the dynamics of the mass, thickness of the wall (T), the volume of every ventricle and the T/v ratio with the morphometric indices of the myocardial structure in rats with various sensitivity of AT₁ receptors have been compared. The individual peculiarities of heart remodeling, depending on the sensitivity of the AT₁ thrombocyte receptors have been revealed.

In rats with prolonged hyposensitivity of the AT₁ receptors in DM prolonged hypertrophy of the heart accompanied with neovascularization of the myocardium has been registered. Hypersensitivity of the AT₁ receptors results in early and marked hypertrophy of the ventricles with further derangement of the microcirculation and transport process through the vascular wall. The result of these processes is the development of an inflammation, damaged cardiomyocytes and connective tissue remodeling, as a result of which dilated cardiomyopathy develops.

Key words: diabetes mellitus, dilated cardiomyopathy, experiment.

M.Gorkyi National Medical University (Donets'k)

Надійшла 24.11.2008 р.

Рецензент – проф. М.С.Гнатюк (Тернопіль)

**Науково-практична конференція
з міжнародною участю**

**"Ангіологія і судинна хірургія
сьогодні", присвячена пам'яті
І.І.Сухарєва**

**21-22 травня
м. Алушта**

Адреса оргкомітету:

Національний інститут хірургії та трансплантології
ім. О.О.Шалімова
вул. Героїв Севастополя, 30
м. Київ, 03680; тел. (044)4975065, 4542028